



#4

**PATENT**  
Attorney Docket No. 214348

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

Application of:

Ikemoto et al.

Art Unit: 1623

Application No. 09/992,167

Examiner: Unassigned

Filed: November 6, 2001

For: PRODUCTION METHOD OF 2-CYCLOHEXYL-2-HYDROXY-  
2-PHENYLACETIC ACID INTERMEDIATE THEREFOR AND  
PRODUCTION METHOD THEREOF

**CLAIM OF PRIORITY**

Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

Dear Sir:

In accordance with the provisions of 35 USC 119, Applicants claim the priority of the application or the applications (if more than one application is set out below):

Application No. 2000-339437, filed in Japan on November 7, 2000.

Certified copies of the above-listed priority documents are enclosed.

Respectfully submitted,

John Kulyk, Jr., Reg. No. 50,763  
One of the Attorneys for Applicant(s)  
LEYDIG, VOIT & MAYER, LTD.  
Two Prudential Plaza, Suite 4900  
180 North Stetson  
Chicago, Illinois 60601-6780  
telephone: (312) 616-5600  
facsimile: (312) 616-5700

Date: February 1, 2002

**CERTIFICATE OF MAILING**

I hereby certify that this CLAIM OF PRIORITY (along with any documents referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the United States Postal Service on the date shown below with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to: Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231.

Date: February 1, 2002



日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2000年11月 7日

出願番号

Application Number:

特願2000-339437

出願人

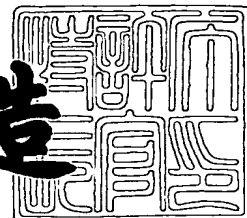
Applicant(s):

住化ファインケム株式会社

2001年11月 9日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3098095

【書類名】 特許願

【整理番号】 A4451

【提出日】 平成12年11月 7日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C 13/18

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケ  
                        ム株式会社 総合研究所内

    【氏名】 池本 哲哉

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケ  
                        ム株式会社 総合研究所内

    【氏名】 高 衛国

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケ  
                        ム株式会社 総合研究所内

    【氏名】 武田 光広

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケ  
                        ム株式会社 総合研究所内

    【氏名】 伊木 正己

【特許出願人】

    【識別番号】 592120519

    【氏名又は名称】 住化ファインケム株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100080791

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 高島 一

    【電話番号】 06-6227-1156

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 006965

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9908856

【プルーフの要否】 要

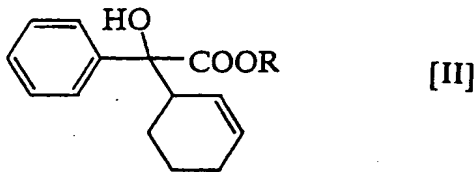
【書類名】 明細書

【発明の名称】 2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸の製造方法、およびその中間体とその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 [II]

【化 1】

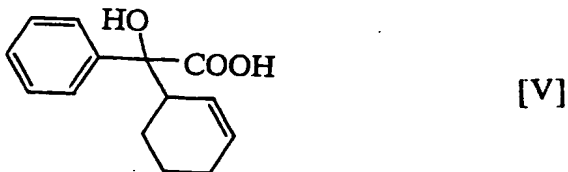


(式中、Rは、フェニル、ナフチル、シクロヘキシル、シクロペンチルおよびノルボルニルからなる群より選ばれる少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい炭素数1～15の直鎖状または分岐鎖状のアルキル；あるいは炭素数1～15の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキルおよびフェニルからなる群より選ばれる少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、シクロヘキシル、シクロペンチルまたはノルボルニルを示す。)

で表される化合物またはその光学活性体。

【請求項 2】 式 [V]

【化 2】



で表される化合物、その光学活性体またはその塩。

【請求項 3】 ルイス酸の存在下、式 [I]

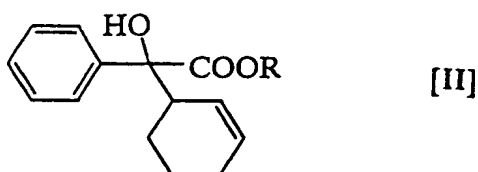
【化 3】



(式中、Rは、フェニル、ナフチル、シクロヘキシル、シクロペンチルおよびノルボルニルからなる群より選ばれる少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい炭素数1～15の直鎖状または分岐鎖状のアルキル；あるいは炭素数1～15の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキルおよびフェニルからなる群より選ばれる少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、シクロヘキシル、シクロペンチルまたはノルボルニルを示す。)

で表される化合物またはその光学活性体をシクロヘキセンと反応させることを特徴とする、式 [II]

【化 4】



(式中、Rは前記と同義である。)

で表される化合物またはその光学活性体の製造方法。

【請求項 4】 Rが不斉炭素原子を有する基である、請求項 3 記載の製造方法。

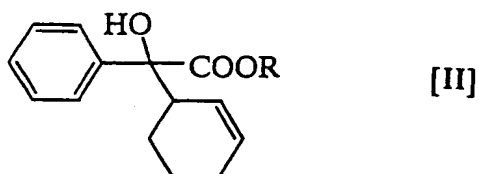
【請求項 5】 ルイス酸が不斉配位子を有する光学活性なルイス酸である、請求項 3 記載の製造方法。

【請求項 6】 ルイス酸が四塩化チタンである、請求項 3 記載の製造方法。

【請求項 7】 反応をモノクロロベンゼン中で行う、請求項 3～6 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 8】 式 [II]

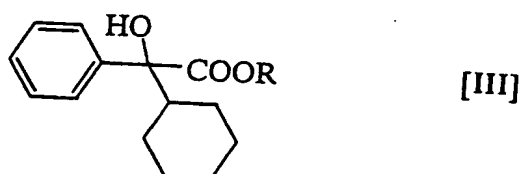
【化 5】



(式中、Rは、フェニル、ナフチル、シクロヘキシル、シクロペンチルおよびノルボルニルからなる群より選ばれる少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい炭素数1～15の直鎖状または分岐鎖状のアルキル；あるいは炭素数1～15の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキルおよびフェニルからなる群より選ばれる少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、シクロヘキシル、シクロペンチルまたはノルボルニルを示す。)

で表される化合物またはその光学活性体を還元することを特徴とする、式 [III]

【化 6】

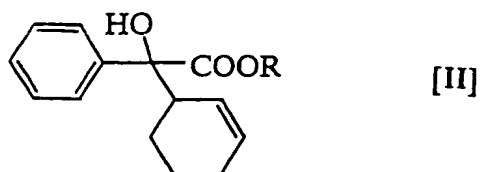


(式中、Rは前記と同義である。)

で表される化合物またはその光学活性体の製造方法。

【請求項 9】 式 [II]

【化 7】

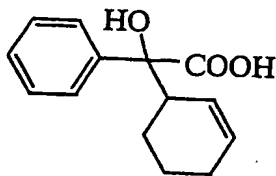


(式中、Rは、フェニル、ナフチル、シクロヘキシル、シクロペンチルおよびノルボルニルからなる群より選ばれる少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい炭素数1～15の直鎖状または分岐鎖状のアルキル；あるいは炭素数1～15の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキルおよびフェニルからなる群より選ばれる

少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、シクロヘキシル、シクロペンチルまたはノルボルニルを示す。)

で表される化合物またはその光学活性体を加水分解することを特徴とする、式[V]

【化8】

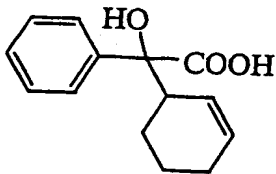


[V]

で表される化合物、その光学活性体またはその塩の製造方法。

【請求項10】 式[V]

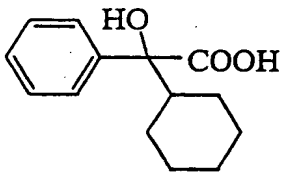
【化9】



[V]

で表される化合物、その光学活性体またはその塩を還元することを特徴とする、式[IV]

【化10】



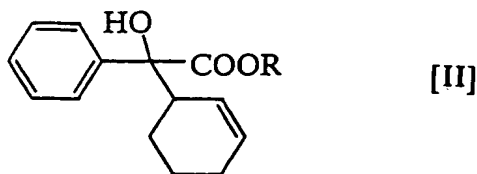
[IV]

で表される2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸、その光学活性体またはその塩の製造方法。

【請求項11】 式[II]



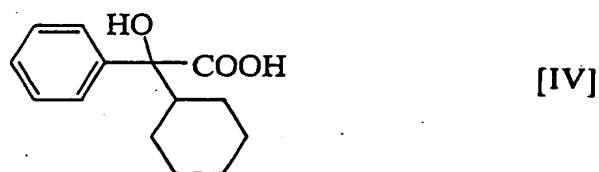
【化 1 1】



(式中、Rは、フェニル、ナフチル、シクロヘキシル、シクロペンチルおよびノルボルニルからなる群より選ばれる少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい炭素数1～15の直鎖状または分岐鎖状のアルキル；あるいは炭素数1～15の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキルおよびフェニルからなる群より選ばれる少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、シクロヘキシル、シクロペンチルまたはノルボルニルを示す。)

で表される化合物またはその光学活性体を加水分解および還元することを特徴とする、式 [IV]

【化 1 2】



で表される 2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸、その光学活性体またはその塩の製造方法。

【請求項 1 2】 加水分解と還元とを同時に行う、請求項 1 1 記載の製造方法。

【請求項 1 3】 還元後に加水分解する、請求項 1 1 記載の製造方法。

【請求項 1 4】 加水分解後に還元する、請求項 1 1 記載の製造方法。

【請求項 1 5】 ルイス酸の存在下、式 [I]

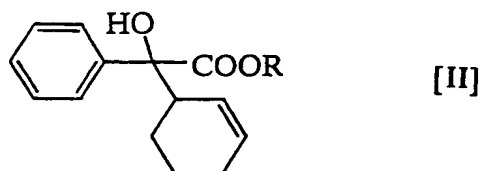
【化 1 3】



(式中、Rは、フェニル、ナフチル、シクロヘキシル、シクロペンチルおよびノルボルニルからなる群より選ばれる少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい炭素数1～15の直鎖状または分岐鎖状のアルキル；あるいは炭素数1～15の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキルおよびフェニルからなる群より選ばれる少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、シクロヘキシル、シクロペンチルまたはノルボルニルを示す。)

で表される化合物またはその光学活性体をシクロヘキセンと反応させて、式 [II]

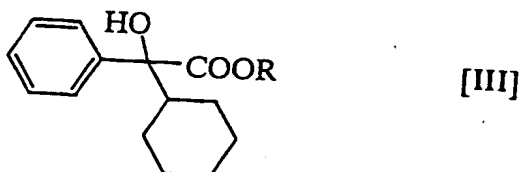
【化 1 4】



(式中、Rは前記と同義である。)

で表される化合物またはその光学活性体を得、これを還元することを特徴とする、式 [III]

【化 1 5】



(式中、Rは前記と同義である。)

で表される化合物またはその光学活性体の製造方法。

【請求項 1 6】 ルイス酸の存在下、式 [I]

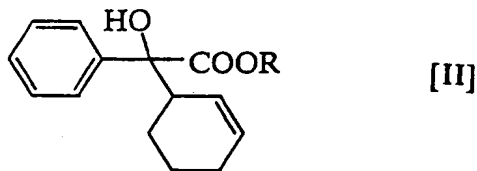
【化 1 6】



(式中、Rは、フェニル、ナフチル、シクロヘキシル、シクロペンチルおよびノルボルニルからなる群より選ばれる少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい炭素数1～15の直鎖状または分岐鎖状のアルキル；あるいは炭素数1～15の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキルおよびフェニルからなる群より選ばれる少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、シクロヘキシル、シクロペンチルまたはノルボルニルを示す。)

で表される化合物またはその光学活性体をシクロヘキセンと反応させて、式 [II]

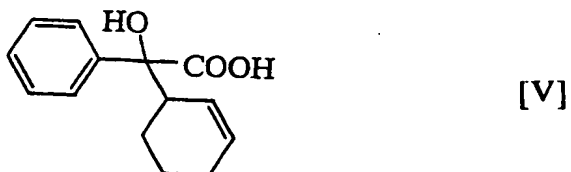
【化 1 7】



(式中、Rは前記と同義である。)

で表される化合物またはその光学活性体を得、これを加水分解することを特徴とする、式 [V]

【化 1 8】



で表される化合物、その光学活性体またはその塩の製造方法。

【請求項 1 7】 ルイス酸の存在下、式 [I]

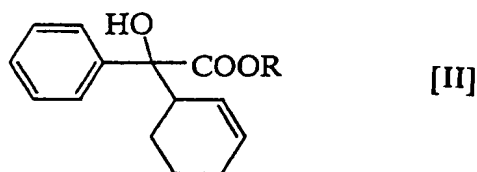
【化 19】



(式中、Rは、フェニル、ナフチル、シクロヘキシル、シクロペンチルおよびノルボルニルからなる群より選ばれる少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい炭素数1～15の直鎖状または分岐鎖状のアルキル；あるいは炭素数1～15の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキルおよびフェニルからなる群より選ばれる少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、シクロヘキシル、シクロペンチルまたはノルボルニルを示す。)

で表される化合物またはその光学活性体をシクロヘキセンと反応させて、式 [II]

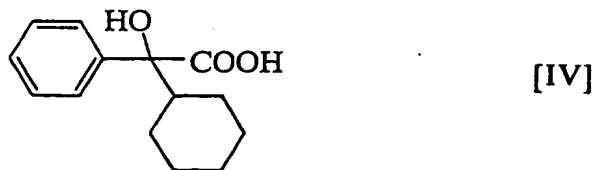
【化 20】



(式中、Rは前記と同義である。)

で表される化合物またはその光学活性体を得、これを加水分解および還元することとを特徴とする、式 [IV]

【化 21】



で表される 2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸、その光学活性体またはその塩の製造方法。

【請求項 18】 加水分解と還元とを同時に行う、請求項 17 記載の製造方法。

【請求項 1 9】 還元後に加水分解する、請求項 1 7 記載の製造方法。

【請求項 2 0】 加水分解後に還元する、請求項 1 7 記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品などの中間体として有用な 2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸の製造方法、その中間体およびその製造方法に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸またはそのエステルは、医薬品、例えば頻尿治療薬であるオキシブチニンなどの中間体として有用である。2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸およびそのエステルの製造方法は、これまで種々提案されている。

J. Org. Chem., Vol. 42, No. 17, 2948-2949 (1977) においては、マンデル酸アルキルエステルとリチウムジイソプロピルアミドとの反応後、得られた反応物をヨウ化シクロヘキサンと反応させることによって2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸エステルを得ている。この方法では、高価なリチウムジイソプロピルアミドをマンデル酸アルキルエステルに対して2当量以上使用し、また高価でかつ不安定であるヨウ化シクロヘキサンを使用しており、工業的に不利な方法である。

【0 0 0 3】

特開平 1 1 - 1 9 3 2 7 1 号においては、ベンゾイルギ酸エチルとシクロヘキシルマグネシウムブロミドとを縮合させて2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸エチルを得、これを加水分解することによって2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を得ている。当該縮合反応においては、沸点が35℃のエーテルをベンゾイルギ酸エチルに対して約12倍容量使用しており、さらにエーテルの沸点で反応させるという危険な操作が必要であり、また収率が53.3%と低い。そこで本発明者らは、当該方法を工業的に安全な方法に改良するため、反応溶媒をエーテルからテトラヒドロフランに変更して追

試した結果、グリニャール試薬による還元が起こってマンデル酸エチルが副生し、さらにグリニャール試薬のエステル結合への付加反応も生じ、原料の42%が副生物となり、目的物の反応生成率は58%と低いものであった。また、得られた粗2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸エチルを加水分解後、再結晶などを行って純度をあげた結果、2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸のベンゾイルギ酸エチルからの収率は43%にとどまった。

いずれの方法も、2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸またはそのエステルの工業的手段で、安価に、安全にかつ収率よく製造できる方法であるとは言いがたい。

#### 【0004】

また、光学活性な2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸またはそのエステルの製造方法についても、これまで種々提案されている。

WO00/23414においては、2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸のラセミ体を光学活性なアミンを用いて光学分割する方法が記載されているが、この方法では望まない鏡像体が半分できるなど、必ずしも効率的な方法であるとは言いがたい。

#### 【0005】

さらに、WO00/27786においては、①光学活性なマンデル酸を、ピバルアルデヒドを用いて、2位がtert-ブチルで保護された2-tert-ブチル-5-フェニル-4-オキソ-1,3-ジオキサランとした後、②-78℃でリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの存在下にシクロヘキサノンと反応させ、③反応物を還元および加水分解することによって光学活性な2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を得ているが、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドが高価であること、-78℃という超低温で反応させる必要があること、工程数が多いことなど、工業的には不利な問題点がある。

#### 【0006】

J. Med. Chem., 40, 117-124 (1997)においては、WO00/27786と同様に、2位がtert-ブチルで保護された2-ter

t-ブチル-5-フェニル-4-オキソ-1, 3-ジオキサランを用い、リチウムジイソプロピルアミドの存在下、-80℃で3-シクロヘキセニルブロミドと反応させた後、還元および加水分解することによって光学活性な2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を得ているが、リチウムジイソプロピルアミドおよび3-シクロヘキセニルブロミドが高価であること、-80℃という超低温で反応させる必要があることなど、工業的には不利な問題点がある。

上記したいずれの方法も、光学活性な2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸またはそのエステルを工業的手段で、安価に、安全にかつ収率よく製造できる方法であるとは言えなかった。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明の目的は、2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸およびその光学活性体、並びにその中間体を工業的手段で、安価に、安全にかつ収率よく製造する方法を提供することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決するため構想を練ったところ、シクロヘキセンとベンゾイルギ酸エステルを反応させて得られる新規な2-(2'-シクロヘキセン-1'-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸エステル(後記式[II]の化合物)を、医薬品の中間体として有用な2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸およびそのエステルの前駆体として用いることができるのではないかと考えた。

シクロヘキセンとベンゾイルギ酸エステルとの反応はエン反応と呼ばれ、一般に、ベンゾイルギ酸エステルのような立体的に込み入った化合物はそれ自体反応し難く、またその反応相手がシクロヘキセンのような環内に2重結合を有するオレフィンである場合には、より反応が困難であると予想され、当該反応が収率よく進行するとは到底考えられなかった。

【0009】

本発明者らが、当該反応をルイス酸の存在下で行った結果、意外にも、収率よ

く、高純度の 2-(2'-シクロヘキセン-1'-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸エステルが得られることが判明した。しかも、当該反応は室温で攪拌するという極めて簡便な操作で進行する。このため、2-(2'-シクロヘキセン-1'-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸エステルを前駆体とし、当該前駆体を還元や加水分解するという従来の製法とは全く異なったストラテジーにより、2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸およびそのエステルが得られることを見出した。

## 【0010】

さらに、エン反応は、通常、塩化メチレンのような環境上必ずしも好ましいとはいえない溶媒を使用するのが一般的であるが、代替溶媒について鋭意研究した結果、焼却可能であるモノクロロベンゼンを用いることができることを見出した。また、ベンゾイルギ酸を、そのエステル部分に不斉炭素原子を有する光学活性なベンゾイルギ酸エステル（後記式 [I] の化合物の光学活性体）に変換した後、前述のエン反応を行うことにより、不斉が誘起されて光学活性な 2-(2'-シクロヘキセン-1'-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸エステルが得られ、これを加水分解および還元することによって、光学活性な 2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸が得られることを見出した。

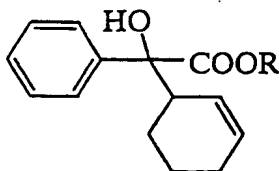
## 【0011】

即ち、本発明は、

[1] 式 [II]

## 【0012】

【化 2 2】



[II]

## 【0013】

（式中、R は、フェニル、ナフチル、シクロヘキシル、シクロペンチルおよびノルボルニルからなる群より選ばれる少なくとも 1 つの置換基で置換されていて



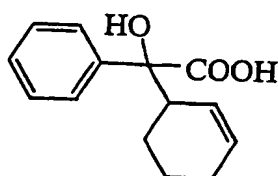
よい炭素数 1～15 の直鎖状または分岐鎖状のアルキル；あるいは炭素数 1～15 の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキルおよびフェニルからなる群より選ばれる少なくとも 1 つの置換基で置換されていてもよい、シクロヘキシル、シクロペンチルまたはノルボルニルを示す。）

で表される化合物（以下、化合物 [II] という）またはその光学活性体、

[2] 式 [V]

【0014】

【化 23】



[V]

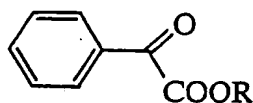
【0015】

で表される化合物（以下、化合物 [V] という）、その光学活性体またはその塩、

[3] ルイス酸の存在下、式 [I]

【0016】

【化 24】



[I]

【0017】

（式中、R は前記と同義である。）

で表される化合物（以下、化合物 [I] という）またはその光学活性体をシクロヘキセンと反応させることを特徴とする、化合物 [II] またはその光学活性体の製造方法、

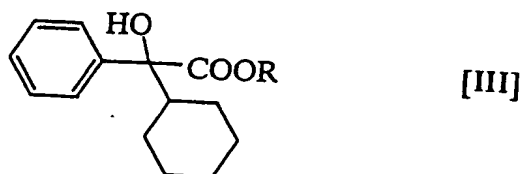
[4] R が不斉炭素原子を有する基である、上記 [3] の製造方法、

[5] ルイス酸が不斉配位子を有する光学活性なルイス酸である、上記 [3] の製造方法、

- [6] ルイス酸が四塩化チタンである、上記 [3] の製造方法、  
 [7] 反応をモノクロロベンゼン中で行う、上記 [3] ～ [6] のいずれかの製造方法、  
 [8] 化合物 [II] またはその光学活性体を還元することを特徴とする、式 [III]

【 0 0 1 8 】

【化 2 5】



【 0 0 1 9 】

(式中、R は前記と同義である。)

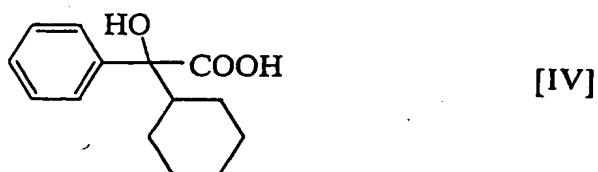
で表される化合物 (以下、化合物 [III] という) またはその光学活性体の製造方法、

- [9] 化合物 [II] またはその光学活性体を加水分解することを特徴とする、化合物 [V]、その光学活性体またはその塩の製造方法、

- [10] 化合物 [V]、その光学活性体またはその塩を還元することを特徴とする、式 [IV]

【 0 0 2 0 】

【化 2 6】



【 0 0 2 1 】

で表される 2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸 (以下、化合物 [IV] という)、その光学活性体またはその塩の製造方法、

- [11] 化合物 [II] またはその光学活性体を加水分解および還元することを特徴とする、化合物 [IV]、その光学活性体またはその塩の製造方法、

- [12] 加水分解と還元とを同時に行う、上記 [11] の製造方法、
- [13] 還元後に加水分解する、上記 [11] の製造方法、
- [14] 加水分解後に還元する、上記 [11] の製造方法、
- [15] ルイス酸の存在下、化合物 [I] またはその光学活性体をシクロヘキセンと反応させて、化合物 [II] またはその光学活性体を得、これを還元することを特徴とする、化合物 [III] またはその光学活性体の製造方法、
- [16] ルイス酸の存在下、化合物 [I] またはその光学活性体をシクロヘキセンと反応させて、化合物 [II] またはその光学活性体を得、これを加水分解することを特徴とする、化合物 [V]、その光学活性体またはその塩の製造方法、
- [17] ルイス酸の存在下、化合物 [I] またはその光学活性体をシクロヘキセンと反応させて、化合物 [II] またはその光学活性体を得、これを加水分解および還元することを特徴とする、化合物 [IV]、その光学活性体またはその塩の製造方法、
- [18] 加水分解と還元とを同時に行う、上記 [17] の製造方法、
- [19] 還元後に加水分解する、上記 [17] の製造方法、および
- [20] 加水分解後に還元する、上記 [17] の製造方法に関する。

【 0 0 2 2 】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

まず、本明細書で使用している各記号の定義を行う。

本発明におけるアルキルにおいて、語頭（例えば、イソ、ネオなど）や符号（例えば、sec-、tert-など）を付していない限り直鎖状であり、例えば単にプロピルとあれば、直鎖状のプロピルのことである。

【 0 0 2 3 】

「フェニル、ナフチル、シクロヘキシル、シクロペンチルおよびノルボルニルからなる群より選ばれる少なくとも 1 つの置換基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 1 5 の直鎖状または分岐鎖状のアルキル」における「炭素数 1 ～ 1 5 の直鎖状または分岐鎖状のアルキル」として、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、デシル、ペンタデシルな

どが挙げられ、好ましくは炭素数 1～6 のアルキルが挙げられ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチルがより好ましい。

## 【0024】

「フェニル、ナフチル、シクロヘキシル、シクロペンチルおよびノルボルニルからなる群より選ばれる少なくとも 1 つの置換基で置換されていてもよい炭素数 1～15 の直鎖状または分岐鎖状のアルキル」の具体例としては、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-ナフチルエチル、2-ナフチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、2-ノルボルニルメチル、2-メチルブチル、1-メチルプロピル、1-メチルブチル、1-メチルペンチル、1-メチルヘキシル、1-メチルヘプチル、1-メチルオクチル、1-メチルノニル、1-メチルデシルなどが挙げられ、中でもメチル、エチル、イソプロピル、ブチル、2-フェニルエチルが好ましい。

## 【0025】

「炭素数 1～15 の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキルおよびフェニルからなる群より選ばれる少なくとも 1 つの置換基で置換されていてもよい、シクロヘキシル、シクロペンチルまたはノルボルニル」における「炭素数 1～15 の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル」は、上記「炭素数 1～15 の直鎖状または分岐鎖状のアルキル」と同義である。

## 【0026】

「炭素数 1～15 の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキルおよびフェニルからなる群より選ばれる少なくとも 1 つの置換基で置換されていてもよい、シクロヘキシル、シクロペンチルまたはノルボルニル」の具体例としては、シクロヘキシル、2-メチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘキシル、4-tert-ブチルシクロヘキシル、シクロペンチル、2-メチルシクロペンチル、2-ノルボルニル、イソボルニル、ボルニル、メンチル、イソメンチル、ネオメンチル、8-フェニルメンチルなどが挙げられ、中でもシクロヘキシル、2-メチルシクロヘキシル、シクロペンチルが好ましい。

## 【0027】

原料化合物（化合物[I]）の入手の容易さと各工程における反応速度の点から、Rはメチルまたはエチルであるのが特に好ましい。

## 【0028】

また、Rとしては、不斉炭素原子を有しているものも挙げられ、例えば不斉炭素原子を有する、メンチル、イソメンチル、ネオメンチル、ボルニル、8-フェニルメンチル、ノルボルニル；R-またはS-体である、1-フェニルエチル、1-ナフチルエチル、2-メチルシクロヘキシル、2-メチルブチル、1-メチルエチル、1-メチルプロピル、1-メチルブチル、1-メチルペンチル、1-メチルヘキシル、1-メチルヘプチル、1-メチルオクチル、1-メチルノニル、1-メチルデシルなどが挙げられる。

## 【0029】

本発明における化合物[II]～化合物[V]は不斉炭素原子を有しており、不斉炭素原子としては、例えば化合物[II]～化合物[V]における酢酸骨格の2位の炭素原子、化合物[II]および化合物[V]はシクロヘキセンの結合位の炭素原子があり、また化合物[I]、化合物[II]および化合物[III]の場合、置換基Rに不斉炭素原子が1以上存在することもある。このように、本発明における化合物[I]～化合物[V]としては、考えられるすべての光学活性体およびその混合物（例えば、ラセミ体、エナンチオマー混合物、ジアステレオマー混合物など）を含む。

## 【0030】

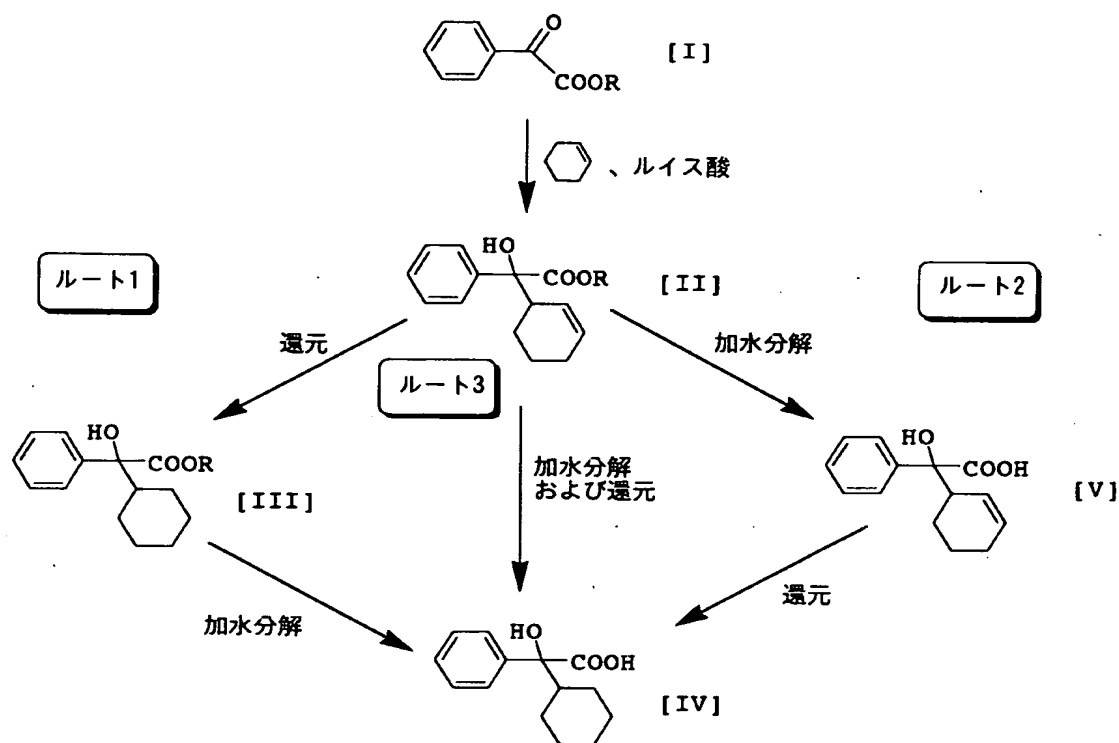
化合物[IV]および化合物[V]は、カルボキシル基を有しており、塩の形態であってもよい。化合物[IV]および化合物[V]の塩としては、例えば、化合物[IV]および化合物[V]と、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム、リチウムなど）との塩が挙げられる。

## 【0031】

本発明の製造方法についてまとめると、以下のスキームのようになる。

## 【0032】

## 【化 27】



【0033】

(式中、Rは前記と同義である。)

【0034】

## 1. 化合物 [II] の製造方法

化合物 [II] は新規化合物であり、例えば、ルイス酸の存在下、化合物 [I] をシクロヘキセンと反応させることによって得ることができる。反応試薬の添加順序は特に限定はなく、例えば反応溶媒中に化合物 [I] およびシクロヘキセンを仕込んだ後、ルイス酸を加えても；反応溶媒中に化合物 [I] およびルイス酸を仕込んだ後、シクロヘキセンを加えても；あるいは反応溶媒中にシクロヘキセンおよびルイス酸を仕込んだ後、化合物 [I] を加えてもよい。

また、R が不斉炭素原子を有する場合、原料として光学活性な化合物 [I] を用いれば、酢酸骨格の 2 位の炭素原子で不斉が誘起されて光学活性な化合物 [II] が得られることになる。

【0035】

ルイス酸としては、例えば、四塩化チタン、四臭化チタン、四塩化スズ、四塩化珪素、四塩化ジルコニウム、塩化アルミニウム、ジメチルアルミニウムクロリド、メチルアルミニウムジクロリド、臭化アルミニウム、塩化第二鉄、塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、亜鉛トリフルオロメタンスルホナート、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、ヨウ化マグネシウム、マグネシウムトリフルオロメタンスルホナート、三弗化ホウ素、ハフニウムトリフルオロメタンスルホナート、ランタントリフルオロメタンスルホナート、スカンジウムトリフルオロメタンスルホナート、イッテリビウムトリフルオロメタンスルホナートなどが挙げられ、好ましくは四塩化チタンである。尚、不斉配位子を有する光学活性なルイス酸を光学活性体を得るために用いてもよく、例えば不斉配位子としてはR-またはS-1, 1'-ビ-2-ナフトールなどが挙げられる。

## 【0036】

ルイス酸の使用量としては、化合物[I] 1モルに対して、通常0.005モル～5モル、好ましくは0.1モル～2モル、さらに好ましくは1モル～1.5モルである。

## 【0037】

シクロヘキサンの使用量は、化合物[I] 1モルに対して、通常0.8モル～5モル、好ましくは1モル～3モル、さらに好ましくは1.2モル～2.2モルである。

## 【0038】

反応溶媒としては、例えば、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、モノクロロベンゼン、1, 2-ジクロロベンゼン、2-クロロトルエン、3-クロロトルエン、4-クロロトルエン、2-クロロ-m-キシレン、2-クロロ-p-キシレン、4-クロロ-o-キシレン、2, 3-ジクロロトルエン、2, 4-ジクロロトルエン、2, 5-ジクロロトルエン、2, 6-ジクロロトルエン、3, 4-ジクロロトルエン、モノフルオロベンゼン、ニトロベンゼン、二硫化炭素、トルエン、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、水、メタノール、エタノールなどが挙げられ、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、モノクロロベンゼン、1, 2-ジクロロベンゼン、2-クロロトルエン、

3-クロロトルエン、4-クロロトルエンが好ましく、化合物[II]の収率および焼却可能である点を考慮すると、モノクロロベンゼン、2-クロロトルエン、4-クロロトルエンおよびニトロベンゼンがより好ましく、このうちモノクロロベンゼンが最も好ましい。

#### 【0039】

反応溶媒の使用量は、化合物[I] 1 kg に対して、通常 1 L ~ 50 L、好ましくは 3 L ~ 30 L、さらに好ましくは 5 L ~ 20 L である。

#### 【0040】

反応温度および反応時間は、用いる試薬などによって異なり、通常 -30℃ ~ 150℃、好ましくは 0℃ ~ 80℃、さらに好ましくは 15℃ ~ 60℃ であり、通常 1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 3 時間 ~ 15 時間である。

#### 【0041】

化合物[II]は、常法によって単離、精製することができる。例えば、反応液を水にあけ、分液後、有機層を洗浄および濾過に付し、得られた濾液を洗浄、乾燥、減圧濃縮することによって、化合物[II]を単離することができる。単離後、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製することもできる。化合物[II]が光学活性体の混合物として得られた場合、光学分割などの常法に従って、各光学活性体に分割することができる。

#### 【0042】

### 2. 化合物[IV]の製造方法

化合物[IV]は、化合物[II]を加水分解および還元することによって製造することができる。加水分解と還元を行う順序は、特に限定はなく、例えば

ルート1：化合物[II]を還元後、加水分解する；

ルート2：化合物[II]を加水分解後、還元する；または

ルート3：化合物[II]を加水分解と還元とを同時に行う

ことによって、化合物[IV]を得ることができる。以下、各ルートについて詳細に説明する。

#### 【0043】

### 2-1. ルート1：



ルート 1 においては、化合物 [II] を還元することによって化合物 [III] が得られ、これを加水分解することにより、化合物 [IV] を得ることができる。まず、化合物 [III] の製造方法、即ち、化合物 [II] の還元について詳述する。

#### 【 0 0 4 4 】

##### 2 - 1 - 1 . 化合物 [III] の製造方法

化合物 [III] は化合物 [II] を還元することによって得られ、還元は常法に従って行えばよく、例えば、反応溶媒中、還元触媒の存在下、化合物 [II] を水素と反応させることによって行えばよい。原料として光学活性な化合物 [II] を用いれば、原料の酢酸骨格の 2 位の炭素原子のキラリティーが保持された光学活性な化合物 [III] を得ることができる。

#### 【 0 0 4 5 】

還元を使用する還元触媒としては、例えば、パラジウム炭素、パラジウム、水酸化パラジウム、酸化白金、白金、白金炭素、酸化ルテニウム、ルテニウム、ルテニウム炭素などが挙げられ、パラジウム炭素、酸化白金が好ましく、パラジウム炭素がさらに好ましい。還元触媒の使用量は、化合物 [II] 1 モルに対して、通常 0 . 0 0 0 0 1 モル～0 . 2 モル、好ましくは 0 . 0 0 0 1 モル～0 . 0 1 モルである。

#### 【 0 0 4 6 】

還元を使用する反応溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、酢酸、酢酸エチルなど；およびこれらの混合溶媒が挙げられ、水、メタノール、エタノール、メタノールと水との混合溶媒、エタノールと水との混合溶媒が好ましい。当該還元工程においては、前工程（原料である化合物 [II] の製造工程）からの残留溶媒や副生物などが化合物 [II] と同時に還元されることにより若干酸を生じる場合があるため、このような恐れがある場合には生じた酸を中和するような塩基（例えば、トリエチルアミン、酢酸ナトリウムなど）を存在させるのが好ましい。

#### 【 0 0 4 7 】

当該反応溶媒の使用量は、化合物 [II] 1 k g に対して、通常 0 . 1 L ～2 0 L、好ましくは 0 . 5 L ～8 L、さらに好ましくは 1 L ～6 L である。

## 【0048】

水素の使用量は、化合物 [II] を還元できる量であれば特に限定はない。

## 【0049】

還元における反応温度および反応時間は、用いる原料や還元触媒の種類や使用量などによって異なり、通常  $-20^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、さらに好ましくは  $15^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$  で、通常 1 時間  $\sim$  24 時間、好ましくは 3 時間  $\sim$  15 時間である。

## 【0050】

還元における反応圧は、通常  $101\text{ kPa} \sim 3040\text{ kPa}$ 、好ましくは  $101\text{ kPa} \sim 2020\text{ kPa}$ 、さらに好ましくは  $202\text{ kPa} \sim 1530\text{ kPa}$  である。

## 【0051】

化合物 [III] は、単離、精製することなく、そのまま加水分解してもよい。単離、精製する場合には常法によって行えばよい。また、化合物 [III] が光学活性体の混合物として得られた場合、光学分割などの常法に従って、各光学活性体に分割することができる。

## 【0052】

2-1-2. 化合物 [III] の加水分解

次に、化合物 [III] の加水分解について詳述する。

化合物 [III] の加水分解は常法で行えばよく、例えば、①反応溶媒中、化合物 [III] とアルカリ金属化合物との反応後、必要に応じて酸で中和することにより、また②反応溶媒中、化合物 [III] を無機酸と反応させることにより、化合物 [IV] またはその塩を得ることができる。原料として光学活性な化合物 [III] を用いれば、原料のキラルな構造を保持した光学活性な化合物 [IV] を得ることができる。

## 【0053】

①および②において用いる反応溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、水など；およびこれらの混合溶媒が挙げられ、メタノールと水との混合溶媒、エタノールと水との混合溶媒が好ましい。反応溶媒としては、化合物 [II] を還元する際に用いた溶媒をそのまま当該加水分解反応に使用することもできる。化合

物 [II] の還元を使用した溶媒を利用すれば、化合物 [III] の生成後、溶媒を留去する必要もないため、工程を短縮でき、さらに経済的である。当該反応溶媒の使用量は、化合物 [III] 1 k g に対して（化合物 [II] の還元後、化合物 [III] を単離することなく、加水分解反応に付す場合には、化合物 [II] 1 k g に対して）、①の場合、通常 1 L ～ 5 0 L、好ましくは 5 L ～ 2 0 L であり、②の場合、通常 1 L ～ 3 0 L、好ましくは 5 L ～ 1 5 L である。

## 【 0 0 5 4 】

①におけるアルカリ金属化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが挙げられ、水酸化ナトリウムが好ましい。アルカリ金属化合物の使用量は、化合物 [III] 1 モルに対して（化合物 [II] の還元後、化合物 [III] を単離することなく、加水分解反応に付す場合には、化合物 [II] 1 モルに対して）、通常 1 モル～3. 3 モル、好ましくは 1 モル～2. 2 モルであり、アルカリ金属化合物と溶媒の種類によって異なるが、反応系中の濃度が通常 0. 1 重量%～5 0 重量%、好ましくは 3 重量%～2 5 重量%となるようにアルカリ金属化合物を使用すればよい。アルカリ金属化合物は、そのまま反応系に添加してもよいが、水溶液またはアルコール溶液として添加するのが好ましい。アルカリ金属化合物を溶解するための溶媒の使用量も、上記反応溶媒の使用量に含まれる。

## 【 0 0 5 5 】

②における無機酸としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸などが挙げられ、塩酸が好ましい。無機酸の使用量は、化合物 [III] 1 モルに対して（化合物 [II] の還元後、化合物 [III] を単離することなく、加水分解反応に付す場合には、化合物 [II] 1 モルに対して）、通常 0. 0 1 モル～5 モル、好ましくは 0. 1 モル～2 モルである。

## 【 0 0 5 6 】

①における中和のための酸としては、上記②における無機酸と同様なものが挙げられ、その使用量は反応液の p H が好ましくは 4 以下となる量であればよい。①における酸での中和を行わない場合、化合物 [IV] のアルカリ金属塩が得られ、さらに原料（化合物 [III]）が光学活性体である時、光学活性な化合物 [IV] のアルカリ金属塩が得られる。

## 【0057】

①において、化合物 [III] とアルカリ金属化合物との反応における反応時間および反応温度は、化合物 [III] とアルカリ金属化合物の種類や使用量などにより異なり、通常  $0^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $60^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$  で、通常 30 分～15 時間、好ましくは 30 分～6 時間である。

## 【0058】

②における反応時間および反応温度は、用いる化合物 [III] と無機酸の種類や使用量などにより異なり、通常  $0^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $60^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$  で、通常 1 時間～24 時間、好ましくは 4 時間～10 時間である。

## 【0059】

2-2. ルート 2 :

ルート 2 においては、化合物 [II] を加水分解することによって新規な化合物 [V] が得られ、これを還元することにより、化合物 [IV] を得ることができる。まず、化合物 [V] の製造方法、即ち、化合物 [II] の加水分解について詳述する。

## 【0060】

2-2-1. 化合物 [V] の製造方法

化合物 [V] は新規化合物であり、例えば、化合物 [II] を加水分解することによって得ることができる。化合物 [II] の加水分解は、上記「化合物 [III] の加水分解」と全く同様にして行うことができ、アルカリ金属化合物、無機酸や溶媒も同様なものが挙げられる。アルカリ金属化合物、無機酸や溶媒の使用量は、その基準を化合物 [III] から化合物 [II] に変更したものとなる。

但し、上記「化合物 [III] の加水分解」における①の方法で化合物 [II] の加水分解を行う場合には、加水分解後、必ずしも酸で中和する必要はなく、そのまま還元してもよい。

## 【0061】

原料である化合物 [II] として光学活性体を用いれば、原料のキラルな構造を保持した光学活性な化合物 [V] を得ることができ、もちろん①の方法で化合物 [II] の加水分解を行った後に中和しなければ、光学活性な化合物 [V] のアルカリ金属塩を得ることもできる。

## 【 0 0 6 2 】

化合物 [V] の単離、精製は、常法により行うことができ、例えば、反応後に生じた結晶を、必要によって熟成後、濾取、洗浄および乾燥することによって行うことができる。化合物 [V] は単離することなく、次の工程に用いることもできる。また、化合物 [V] が光学活性体の混合物として得られた場合、光学分割などの常法に従って、各光学活性体に分割することができる。

## 【 0 0 6 3 】

2 - 2 - 2. 化合物 [V] の還元

化合物 [V] の還元は、上記「化合物 [III] の製造方法」における化合物 [II] の還元と全く同様に行うことができ、還元触媒や溶媒も同様なものが挙げられ、還元触媒や溶媒の使用量は、その基準を化合物 [II] から化合物 [V] に変更したものとなる。ただし、化合物 [II] の加水分解後、化合物 [V] を単離することなく還元する場合にはその基準を化合物 [II] とする。ルート 1 の場合と同様に、ルート 2 においても加水分解および還元に使用する溶媒の種類は同一であるのが、工程数および経済面から好ましい。

## 【 0 0 6 4 】

原料として光学活性な化合物 [V] を用いれば、原料の酢酸骨格の 2 位の炭素原子のキラリティーが保持された光学活性な化合物 [IV] を得ることができる。

## 【 0 0 6 5 】

2 - 3. ルート 3 :

ルート 3 においては、化合物 [II] の加水分解と還元とを同時に行うため、反応系に化合物 [III] および化合物 [V] が中間体として存在すると考えられる。具体的には、例えば、ルート 1 で挙げた、還元および加水分解に必要な試薬と化合物 [I] とを同時に溶媒中に添加後、反応させることによって化合物 [IV] を得ることができる。ルート 3 は、「化合物 [III] の加水分解」で挙げた溶媒中に行えばよく、その使用量は「化合物 [III] の加水分解」における使用量と同様である。

また、原料として光学活性な化合物 [II] を用いれば、原料の酢酸骨格の 2 位の炭素原子のキラリティーが保持された光学活性な化合物 [IV] を得ることができる。

## 【0066】

ルート3における還元に必要な試薬としては、「化合物[III]の製造方法」で用いた試薬、即ち還元触媒および水素を用いればよく、還元触媒としては「化合物[III]の製造方法」で用いたものと同様なものが挙げられる。水素および還元試薬の使用量は「化合物[III]の製造方法」における量と同様である。

## 【0067】

ルート3における加水分解に必要な試薬としては、「化合物[III]の加水分解」で用いた試薬と同様な試薬、即ちアルカリ金属化合物および酸あるいは無機酸を用いればよく、各試薬の使用量は「化合物[III]の加水分解」における量と同様である。

## 【0068】

ルート3は、通常101kPa～3040kPa、好ましくは101kPa～2020kPa、さらに好ましくは202kPa～1530kPaの反応圧下、通常0～150℃、好ましくは50～100℃で、通常1時間～24時間、好ましくは5時間～15時間で行う。

## 【0069】

化合物[IV]は、常法によって単離、精製することができ、例えば、必要に応じて有機溶媒を加えた後、分液し、得られた有機層を冷却して結晶を析出させ、これを熟成、濾過、洗浄、乾燥を行うことによって単離、精製することができる。

## 【0070】

ルート1～3によって得られる化合物[IV]またはその塩が光学活性体の混合物である場合、光学分割などの常法に従って各光学活性体に分割することができる。

## 【0071】

化合物[IV]は、例えばWO00/23414記載の方法に従って、頻尿治療薬として有用なオキシブチニンに誘導することができる。

## 【0072】

本発明における原料である化合物[I]としては、市販されているものを用いたり、例えばベンゾイルギ酸メチルとROH（Rは前記と同義である）とのエステ

ル交換反応やベンゾイルギ酸とROH（Rは前記と同義である）とのエステル化反応などによって得たものを用いることができる。

【0073】

【実施例】

以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0074】

実施例1

2-（2'-シクロヘキセン-1'-イル）-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸メチル（化合物[II]）

窒素雰囲気下、ベンゾイルギ酸メチル（41.0g、0.25モル）およびシクロヘキセン（41.0g、0.50モル）を塩化メチレン（287ml）に溶解させ、これに15～25℃で四塩化チタン（60.7g、0.32モル）を30分かけて滴下した後、25～30℃で5時間攪拌した。反応液を水（287ml）にあけて分液した後、有機層を10重量%炭酸ナトリウム水溶液（287g）で洗浄後、濾過し、有機層をさらに水（287ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム（10g）上で乾燥した。有機層を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗製物（62.6g）を得た。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製することにより、表題化合物（44.9g、収率：72.9%）を（2S\*, 1'S\*）体および（2S\*, 1'R\*）体のジアステレオマー混合物として得た。

【0075】

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ =1.24-1.77（4H, m）, 1.92-2.06（2H, m）, 3.14-3.21（1H, m）, 3.44（1H, s）, 3.80（0.45H, s）, 3.81（2.55H, s）, 5.13-5.18（0.15H, m）, 5.40-5.45（0.85, m）, 5.75-5.80（0.15H, m）, 5.92-5.98（0.85H, m）, 7.26-7.32（1H, m）, 7.33-7.39（2H, m）, 7.62-7.69（2H, m）ppm

【0076】

## 実施例 2

2-(2'-シクロヘキセン-1'-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸 (化合物[V])

実施例 1 と同様な方法で反応および精製した、2-(2'-シクロヘキセン-1'-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸メチルの (2S\*, 1'S\*) 体および (2S\*, 1'R\*) 体のジアステレオマー混合物 (44.0 g) をメタノール (440 ml) に溶解させ、48.5 重量%水酸化ナトリウム水溶液 (30.1 g) を加え、65~70℃で1時間攪拌した。HPLCでエステル体 (2-(2'-シクロヘキセン-1'-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸メチル) が消失したことを確認し、メタノール分を減圧留去後、6N塩酸でpH 1にし、生じた結晶を濾取、水洗後、減圧乾燥することによって、表題化合物 (40.5 g、収率: 97.5%) を (2S\*, 1'S\*) 体および (2S\*, 1'R\*) 体のジアステレオマー混合物として得た。

【0077】

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=1.18-1.76 (4H, m), 1.84-1.91 (0.3H, m), 1.93-2.07 (1.7H, m), 3.00-3.40 (1H, br), 3.23-3.37 (1H, m), 5.11-5.16 (0.15H, m), 5.52-5.57 (0.85H, m), 5.85-5.91 (0.15H, m), 6.04-6.11 (0.85H, m), 7.28-7.40 (3H, m), 7.64-7.70 (2H, m) ppm

【0078】

## 実施例 3

2-(2'-シクロヘキセン-1'-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸 (化合物[V])

実施例 1 と同様のスケールと方法で得られた、粗 2-(2'-シクロヘキセン-1'-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸メチル (62.0 g) をメタノール (410 ml) に溶解させ、48.5 重量%水酸化ナトリウム水溶液 (41.2 g) を加え、65~70℃で1時間攪拌した。HPLCでエステル体 (



2-(2'-シクロヘキセン-1'-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸メチル)が消失したことを確認し、減圧下、65～85℃でメタノール分を留去した。トルエン(300ml)および水(100ml)を流入し、60～70℃で、6N塩酸で水層をpH1以下とした。60～70℃で静置分液し、有機層を0～5℃に冷却した。析出した結晶を同温度で1時間熟成し、濾過し、冷トルエン(50ml)で洗浄し、減圧下、65～75℃で乾燥することにより、表題化合物を(2S\*, 1'S\*)体および(2S\*, 1'R\*)体のジアステレオマー混合物(34.0g)として得た。

ベンゾイルギ酸メチルからの収率: 58.5%

純度: 98.8%。

【0079】

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.18-1.76 (4H, m), 1.84-1.91 (0.2H, m), 1.93-2.07 (1.8H, m), 3.00-3.40 (1H, br), 3.23-3.37 (1H, m), 5.11-5.16 (0.1H, m), 5.52-5.57 (0.9H, m), 5.85-5.91 (0.1H, m), 6.04-6.11 (0.9H, m), 7.28-7.40 (3H, m), 7.64-7.70 (2H, m) ppm

【0080】

#### 実施例4

#### 2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸(化合物[IV]、ルート1)

実施例1と同様なスケールと方法で得られた、粗2-(2'-シクロヘキセン-1'-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸メチル(62.6g)をメタノール(287ml)に溶解させ、5%パラジウム炭素(川研ファインケミカル製M型、0.82g)を加え、350kPaの水素圧で8時間攪拌し、触媒を濾去後、48.5重量%水酸化ナトリウム水溶液(41.5g)を加え、75～80℃で4時間攪拌した。HPLCでエステル体(2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸メチル)が消失したことを確認し、減圧下、65～85℃でメタノール分を留去した。トルエン(164ml)を流入し、60～7

0℃で、6N塩酸で水層をpH1以下とした。60～70℃で静置分液し、有機層を0～5℃に冷却した。同温度で1時間熟成し、濾過し、冷トルエン（50 ml）で洗浄し、減圧下、65～75℃で乾燥することにより、表題化合物（36.9 g）を得た。

ベンゾイルギ酸メチルからの収率：63.1%

純度：99.3%。

【0081】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.99–1.48 (6H, m), 1.58–1.68 (3H, m), 1.78–1.83 (1H, m), 2.22–2.30 (1H, m), 3.25–3.60 (1H, br), 7.26–7.37 (3H, m), 7.63–7.66 (2H, m) ppm

【0082】

#### 実施例5

#### 2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸（化合物[IV]、ルート2）

実施例1と同様なスケールと方法で得られた、粗2-(2'-シクロヘキセン-1'-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸メチル（64.1 g）をメタノール（287 ml）に溶解させ、48.5重量%水酸化ナトリウム水溶液（41.5 g）を加え、75～80℃で4時間攪拌した。HPLCでエステル体（2-(2'-シクロヘキセン-1'-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸メチル）が消失したことを確認し、6N塩酸で水層をpH7まで中和後、生じた塩を濾過し、5%パラジウム炭素（川研ファインケミカル製M型、0.82 g）を加え、350 kPaの水素圧で8時間攪拌した。触媒を濾去後、6N塩酸でpH1とした後、メタノールを減圧留去、トルエン（164 ml）を加え、60～70℃で静置分液し、有機層を0～5℃に冷却した。同温度で1時間熟成し、濾過し、冷トルエン（50 ml）で洗浄し、減圧下、65～75℃で乾燥することにより、表題化合物（36.4 g）を得た。

ベンゾイルギ酸メチルからの収率：62.2%、

純度：99.0%、

<sup>1</sup>H-NMR スペクトルデータは、実施例 4 で得られたものと同一であった。

【 0 0 8 3 】

比較例 1

グリニャール法による 2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸の合成

窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (73 g) にマグネシウム (15.8 g) およびヨウ素 (200 mg) を加えて、約 25℃ で 30 分間攪拌した。ブロモシクロヘキサン (4.1 g) を滴下した後、テトラヒドロフラン (291.9 g) を加え、60～70℃ でクロロシクロヘキサン (86 g) を滴下した。60～75℃ で 2 時間攪拌し、ガスクロマトグラフィーにて分析すると、クロロシクロヘキサンの残量が 0.1% であった。20～30℃ に冷却し、グリニャール溶液をベンゾイルギ酸メチル (82.1 g) とテトラヒドロフラン (82 ml) の混合液に 6～14℃ で滴下した。滴下は 1 時間で終了した。同温度で 1 時間攪拌し、HPLC で分析した結果、ベンゾイルギ酸メチルは検出されなかった。減圧下、65～80℃ でテトラヒドロフランを留去した。留去量は 345 ml であった。トルエン (164 ml) を加え、5～38℃ で 7N 塩酸 (215 ml) 中に滴下し、静置分液した。有機層中の 2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸メチルの純分収率を、標準品を用いた HPLC 外部標準法で算出したところ、58% (42% は目的物以外の副生物) であった。

【 0 0 8 4 】

有機層にメタノール (82 ml) を加え、65～75℃ で 27 重量% 水酸化ナトリウム水溶液 (242 g) を滴下した後、同温度で 3 時間攪拌した。HPLC でエステル体 (2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸メチル) が消失したことを確認し、減圧下、65～85℃ でテトラヒドロフランとメタノール分を留去し、さらにトルエン (410 ml) を流入し、60～70℃ で 7N 塩酸 (215 ml) を滴下し、水層の pH を 1 以下とした。70～80℃ で静置分液し、有機層を 0～5℃ に冷却した。同温度で 2 時間熟成後、濾過し、冷トルエン (200 ml) で洗浄した。減圧下、65～75℃ で乾燥し、表題化合物 (51.6 g) を得た。収率 44.0%、純度 98.6%。<sup>1</sup>H-NMR スペク

トルデータは、実施例 4 で得られたものと同一であった。

【0085】

#### 実施例 6

2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸（化合物 [IV]、ルート 3）

実施例 1 と同様なスケールと方法で得られた、粗 2-（2'-シクロヘキセン-1'-イル）-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸メチル（61.5 g）をメタノール（287 ml）に溶解させ、5%パラジウム炭素（川研ファインケミカル製 M 型、0.82 g）および 25 重量%水酸化ナトリウム水溶液（50.5 g）を加え、1013 kPa の水素圧で 60～65℃で 6 時間攪拌した。5%パラジウム炭素（川研ファインケミカル製 M 型、0.82 g）を追加し、さらに 4 時間同条件で攪拌した。触媒を濾去後、メタノールを減圧留去させ、3 N 塩酸で pH 1 とした後、トルエン（164 ml）を加え、60～70℃で静置分液し、有機層を 0～5℃に冷却した。同温度で 1 時間熟成し、濾過し、冷トルエン（50 ml）で洗浄し、減圧下、65～75℃で乾燥することにより、表題化合物（32.5 g）を得た。

ベンゾイルギ酸メチルからの収率：55.5%、

純度：98.8%、

<sup>1</sup>H-NMR スペクトルデータは、実施例 4 で得られたものと同一であった。

【0086】

#### 実施例 7

2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸メチル（化合物 [III]）

実施例 1 と同様のスケールと方法で得られた、粗 2-（2'-シクロヘキセン-1'-イル）-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸メチル（62.8 g）をメタノール（287 ml）に溶解させ、トリエチルアミン（28.7 ml）および 10%パラジウム炭素（デグサ化学 E106XNN/W、1.24 g）を加え、1520 kPa の水素圧、40℃で 10 時間攪拌し、触媒を濾去後、メタノールを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製するこ

とによって、表題化合物（40.2 g、収率：64.8%）を得た。このものは実施例9～16で標準品として使用した。

【0087】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.02–1.48 (7H, m), 1.58–1.70 (2H, m), 1.75–1.83 (1H, m), 2.18–2.27 (1H, m), 3.68 (1H, s), 3.77 (3H, s), 7.23–7.28 (1H, m), 7.30–7.36 (2H, m), 7.62–7.65 (2H, m) ppm

【0088】

#### 実施例8

#### 2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸（化合物[IV]）

実施例2で得られた2-(2'-シクロヘキセン-1'-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸（20.2 g）をメタノール（200 ml）に溶解させ、5%パラジウム炭素（川研ファインケミカル製M型、1.0 g）を加え、206 kPaの水素圧、25～30℃で13時間攪拌し、触媒を濾過後、メタノールを減圧留去させることにより、表題化合物（20.1 g、収率：98.5%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  スペクトルデータは、実施例4で得られたものと同一であった。

【0089】

#### 実施例9～16

#### 2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸メチル（化合物[III]）

）

窒素雰囲気下、ベンゾイルギ酸メチル（1.64 g、10 mmol）とシクロヘキセン（1.64 g、20 mmol）を溶媒に溶解させ、ルイス酸を加えた後、反応温度で反応時間攪拌した。ここでいう溶媒、ルイス酸、反応温度および反応時間は表1に示したものである。

【0090】

反応液は6N塩酸水（12 ml）にあけ、分液した後、有機層を10重量%炭酸ナトリウム水溶液（12 ml）で洗浄後、生じた沈殿を濾過し、さらに水（1

2 m l) で有機層を洗浄し、無水硫酸マグネシウム (0. 5 g) 上で脱水した。有機層を減圧濃縮することによって、2 - (2' - シクロヘキセン - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸メチルを得た。このものの<sup>1</sup>H-NMR スペクトルデータは、実施例 1 で得られたものと同一であった。

## 【0091】

これにメタノール (12 m l) を加え、5 %パラジウム炭素 (川研ファインケミカル製M型、0. 04 g) を加え、350 k P a の水素圧で10時間攪拌した溶液中の2 - シクロヘキシル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸メチルの収量および収率を、標準品 (実施例 7 で得られた化合物) を用いたH P L C外部標準法で算出した。結果は表 1 の通りである。

## 【0092】

【表 1】

	ルイス酸 種類	溶媒 種類	反応温度(°C)	収量(g)
	使用量(mmol)	使用量(ml)	反応時間(時間)	収率(%)
実施例 9	四塩化チタン	モノクロロベンゼン	25-40	1.61
	15	16	9	69.1
実施例 10	四塩化チタン	2-クロロトルエン	60-70	1.09
	15	16	9	46.8
実施例 11	四塩化チタン	4-クロロトルエン	60-70	1.01
	15	16	9	43.5
実施例 12	四塩化チタン	ニトロベンゼン	25-30	1.21
	15	16	9	52.2
実施例 13	塩化アルミニウム	塩化メレン	25-30	0.75
	15	12	15	32.2
実施例 14	塩化アルミニウム	モノクロロベンゼン	25-30	0.37
	15	16	15	15.8
実施例 15	塩化第二鉄	塩化メレン	25-30	0.28
	15	12	15	12.1
実施例 16	四塩化ジルコニウム	モノクロロベンゼン	25-30	0.05
	15	12	9	2.2

## 【0093】

## 【発明の効果】

本発明により、ルイス酸の存在下、シクロヘキセンとベンゾイルギ酸エステルを反応させて得られる新規な2 - (2' - シクロヘキセン - 1' - イル) - 2 -

ヒドロキシ-2-フェニル酢酸エステル（化合物[II]）を中間体とし、これを加水分解および還元することによって、医薬品の中間体として有用な2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を、工業的手段で、安価に、安全にかつ収率よく製造できる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬品の中間体として有用な 2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を工業的手段で、安価に、安全にかつ収率よく製造する。

【解決手段】 ルイス酸の存在下、シクロヘキセンおよびベンゾイルギ酸エステルを反応させて得られる新規な 2-(2'-シクロヘキセン-1'-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸エステルを加水分解および還元することによって、2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を製造する。

【選択図】 なし



出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [592120519]

1. 変更年月日 1992年 6月 4日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号

氏 名 住化ファインケム株式会社